

by family practice: sample size estimation, intracluster correlation and data analysis. Fam Pract. 2003 Feb;20(1):77-82.

3. Donner A, Klar N. Design and analysis of cluster randomisation trials in health research. London: Arnold, 2000.

4. David M. Murray, Dave Murray. Design and Analysis of Group- Randomized Trials. Oxford University Press; 1st ed. 1998.

#### 6. データモニタリング委員会

本研究の介入は、有害事象を生じる性質のものでは無く、特に安全委員会を設けない。その代わりに、データモニタリング委員会を設け、以下の項目につきデータのモニタリングと集計を行う。

##### ① 欠損値の確認

欠損値の程度をモニタリングし、データ収集・入力の問題を検討する。問題が存在する場合には、コメディカルに収集・入力についての確認を行う。

##### ② IT 診療支援介入では、かかりつけ医に「糖尿病診療目標」の実施率をフィードバックするが、データモニタリング委員会がフィードバックデータの集計や信頼性についてのモニタリングを行う。

#### 7. 倫理面への配慮

本研究の主任研究者が所属する施設の倫理委員会が中央倫理委員会として審議する。

地区医師会の責任者とかかりつけ医は以下の内容についての説明を受け、参加について文書による同意を行うものとする。

- 1) 本研究は、糖尿病診療機能を強化するための介入の有効性を検討すること
- 2) この調査により集められたデータは、上記の研究目的以外には使用しないこと
- 3) 同意後に協力を断ってもなんら不利益は生じないこと
- 4) 患者の個人情報とされプライバシーは保護されるということ
- 5) この調査において集められたデータは個人情報を匿名にし、中央パネルに送られ解析されること
- 6) この研究のために収集された資料は研究終了後破棄されること
- 7) この調査は倫理委員会により、審査承認されているものであること
- 8) 検査費等は日常診療の範囲内であることから保険診療扱いとなること

本研究は通常の糖尿病診療にそって行われる研究であり、患者から生体材料を取得したり、服薬あるいは侵襲を与える治療介入を加えない研究である。また、集団を単位とした介入

(ITによる診療目標達成介入)では、研究対象者からインフォームドコンセントを受ける必要性については、倫理指針上は緩和案件の一つとして取り扱うことが可能である。(文部科学省・厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針、平成16年12月28日改)しかし昨今の個人情報保護に関する意識の高まりを考慮し、患者の施設内のポスター、地区の公報などで以下の事柄について広報する。

- ・ 平成17年4月1日から施行される個人情報保護法案により、個人情報は診療の目的以外には利用ができなくなることが明文化されたこと。
- ・ 診療情報は、社会的に重要な医学研究のために利用される可能性があること。
- ・ そして研究目的に利用される場合には、個人名や住所・連絡先などを識別できないようにし、プライバシーは守られる仕組みがとられていること。
- ・ 個人が識別できない情報は、法律上の個人情報ではなくなること

本研究における電話による療養指導・受診促進介入については、電話介入を行う単位が個人であるため、研究対象者からインフォームドコンセントを受けることを原則として必要とする。しかし、人体から採取された資料を用いないため、文書で説明し文書により同意を受ける必要は無いが、説明の内容及び受けた同意に関する記録を作成しなければならないことが、倫理指針に記載されている。また、本介入は院外を拠点として電話や葉書、メールにより行われるため、介入に必要な最低限の個人情報(電話番号、メールアドレス、住所等)を院外で利用する必要がある。本研究においては、全参加者に対し研究への参加者が郵送での返信により回答するアンケートを行うが、コメディカルによる療養指導群に割り付けられた参加者のアンケートの中には、介入を希望するかどうかについての質問、介入の際には必要最低限の個人情報を介入の目的のために使用することについての説明が含まれている。本アンケートにおいて介入を希望した場合、署名の上郵送にて返信した事をもって療養指導・受診促進介入に同意したと見なし、返信されたアンケートは同意に関する記録として保管する。

## 8. パイロット研究

本研究は、我が国で初めての大規模の診療支援介入研究である。そのためにも、あらかじめパイロット研究にて研究の実行可能性を検討することが欠かせない。また、コメディカルの介入の標準化のためのトレーニングやITによる診療支援システムなど開発に時間を要するものもあり、その実行可能性や妥当性の検討が必要なこともパイロット研究を行う理由の一つである。従って、試験計画書は、パイロット研究の結果によっては一部改訂する可能性がある。

## 9. 本研究のタイムテーブル(パイロット研究や準備作業を含む)

1)	「糖尿病診療目標」作成	6か月	2005年4月～2005年9月
2)	ITによる診療支援システムの開発	8か月	2005年4月～2005年12月
	ITによる診療支援システムの実証試験	6か月	2006年1月～2006年6月
	コメディカルによる診療支援内容の作成	6か月	2005年4月～2005年9月
	コメディカル介入標準化のためのトレーニングプログラムの開発と実施	12か月	2005年10月～2006年3月
3)	パイロットスタディ登録・実施	18か月	2005年4月～2006年9月
	本試験計画の修正	6か月	2006年10月～2007年3月
4)	本試験	24か月	2007年4月～2009年3月
	登録期間 1年間 (54週)		
	介入期間 1年間 (54週)		
5)	フォローアップ1年間		
	(54週)	12か月	2009年4月～2010年3月
6)	データ収集・整理	6か月	2010年4月～2010年9月
	・データ解析		

## 資料 2-2

### 平成17年に実施が必要なプロジェクト

#### 1. パイロット研究

DOIT2パイロット研究プロトコール（別紙参照）

#### 2. 地域で患者指導支援ができるコメディカルの育成

地域で利用可能な看護師、栄養士、薬剤師の現状、分布や人材の質の調査、人材の掘り起こし

候補人材に向けた介入標準化のためのトレーニング法の開発と実証実験

#### 3. コンピュータなどを活用した診療支援システムの開発と実証実験

プロトタイプの開発に6ヶ月、実証試験に6ヶ月、システムの修正・調節に6ヶ月

#### 4. 糖尿病診療達成目標（糖尿病診療に必要な検査・治療項目）の作成

糖尿病学会、日本医師会、臨床糖尿病医会、臨床内科医会、黒川班によるコンセンサス会議を通じて作成

#### 5. 患者データを収集するための調査票の開発と検証

以下の項目を測定する尺度開発と検証

- a. 服薬アドヒアランス
- b. セルフケアへのアドヒアランス
- c. 眼科受診や糖尿病専門施設への受診

#### 6. 患者のニーズアセスメント研究

検診で糖尿病と診断されながら受診しない患者- 職場検診

実地医家への受診を中断した患者

- a. フォーカス・グループインタビュー 20名程度
- b. インタビューの結果を元に、「受診しない理由」に関する質問票の作成
- c. パイロット研究などを行い、質問指標を完成
- d. 検診で2型糖尿病と診断された患者や実地医家を受診している患者に実際に質問票を配布しデータを収集（500名程度）。質問指標の項目がその後の受診中止と関連しているかを検討することで、妥当性を検討。

## 7. かかりつけ医のニーズアセスメント研究

コンピュータなどを活用した診療支援システムへのニーズや抵抗感。内容や方法に関する要望など。

## 8. コメディカルによる患者指導支援や受診促進へのニーズ・アセスメント研究 フォーカス・グループおよび個人への半構造化面接 20名程度

### 受診率改善のための介入研究

上記の研究のための4地区に1地区を加え、この地区では、検診を受け糖尿病と判定された患者の受診率を改善するための介入研究を実施する。介入方法として、検診の事業主体による（あるいは委託）コールセンターなどを活用した受診促進を計画。

## 平成17年度必要経費概算

### 1. パイロット研究経費

#### 1) 協力地区医師会必要経費

- ・コメディカルによる患者指導介入地域： 約1,500万円×2地域 約3,000万円
- ・コメディカルによる患者指導「非」介入地域： 約800万円×2地域 約1,600万円

なお上記の経費には下記項目を含む

#### ・全地域共通

地域医師会の講演会開催費用（年2回）

地区医師会研究事務局経費（スペース、光熱費、通信費、印刷費など）

#### ・患者指導介入地域：

糖尿病「糖尿病診療達成目標」共有化のための医師会集會経費（会議費、講演費、資料印刷、通信費、など）

リーダーとなって介入を運営指導するコメディカルの経費（常勤、1名。地区医師会研究事務局に常駐。栄養士とともに医師の訪問や患者への指導・連絡も行う）。その下で派遣される栄養士（対面や電話による患者指導や受診促進に加え、データ入力も行う。パート、数名）の経費。

患者指導に要する通信費、交通費など。

介入標準化のためのトレーニング参加のための旅費滞在費など。

・患者指導非介入地域：

データ入力のためのCRC（パート、数名）通信費、交通費など  
参加医師への協力謝金

2) 中央経費

・ データセンター職員 1名	400万円
・ データマネジメント委託費	2,000万円
・ ホームページ作成・維持費	300万円
・ 中央事務局経費（スペース、コンピューター類、光熱費、通信費、印刷費など）	600万円
・ 教育資材購入費（ガイドラインなど）	200万円
・ 地区の審査委員会対応への支援	50万円
・ IT支援システム用「ITデータ入力マニュアル」と紙ベースでの「記録表記入マニュアル」の作成と印刷	100万円

2. 本試験実施前に必要なプロジェクト

① 地域における患者指導介入内容の標準化	1,000万円
患者指導の標準化のためのコメディカルの研修プログラムの開発と研修実施	3,000万円
② コンピュータなどを活用した診療支援システムの開発と実証実験	2,500万円
③ 糖尿病診療達成目標（糖尿病診療に必要な検査・治療項目）の作成	200万円
④ 患者データを収集するための調査票の開発と検証	200万円
⑤ 患者の服薬やセルフケアのアドヒアランスの項目を測定する尺度開発と検証	500万円
⑥ コメディカルによる患者指導などに対する患者のニーズアセスメント研究	800万円
⑦ 診療支援システム（コメディカルによる患者指導やITによる診療支援システム）に対するかかりつけ医のニーズアセスメント研究	1,200万円

計 約17,050万円

## 資料 2-3

かかりつけ医による2型糖尿病診療を支援するシステムの有効性に関する研究

### パイロット研究計画

## 1. パイロット研究の目的

このパイロット研究の主な目的は、DOIT2本試験を実施する前に、このプロトコールに含まれる以下のパートの実施可能性を検討することである。

本研究は、我が国で初めての大規模の診療支援介入研究である。そのためにも、あらかじめパイロット研究にて研究の実行可能性を検討することが欠かせない。また、ITによる診療支援システムなど開発に時間を要するものもあり、その妥当性の検討が必要なこともパイロット研究を行う理由の一つである。従って、上記したプロトコールはパイロット研究の結果により影響を受け一部改訂する可能性がある。

## 2. パイロット研究において評価・決定する項目

### ① 対象医師の抽出法、リクルート法や参加率についての実施可能性評価

介入のランダムか割付の単位については、以下の2通りの方法が考えられる。地域医師会の意見を聞きながら、より実行可能な方法を採用する予定である。

1. 地区医師会を介入の単位とする場合：地区医師会に所属し、少なくとも内科を標榜するかかりつけ医（病院勤務医は除く）を対象とし、「糖尿病患者を定期的に 10 人以上診察している」等の参加条件について尋ねる質問票を送付する。この質問票を返送し、参加条件を満たしている与自己申告したかかりつけ医を母集団とする。
2. 地区医師会のブロックを介入の単位とする場合：各地区の研究責任者は、地区を複数（約 5-10）のブロックにわけ、リーダーを指名し、この研究に参加する医師を抽出・リクルートする責任者とする。各ブロックのリーダーは所属する内科を標榜する医師全員に連絡を取り、参加条件を満たす（定期的に 10 人以上の患者を診察している等）医師の抽出（アンケート）し、参加条件を満たす医師に参加を働きかける。

### ② 対象患者の抽出の実現可能性評価

対象患者の抽出は以下の方法にて行うが、患者の抽出方法が実際に実現可能であるかどうかについて検討を行う。

1. この研究の開始日を起点として、参加医師を受診した糖尿病患者を、連続的に抽出する (consecutive sampling)。参入条件や本研究に参加する意思が確認された患者をこの研究に登録する。登録された患者が各医師一人当たり定められた人数（10~20 名）に達した時点で、その医師は、この研究のための患者リクルートを中止する。

### ③ 受診中断改善介入研究の実施可能性評価

本研究に参加した医師および患者は比較的糖尿病診療に熱心な医師であると予想される。従って、診療支援介入を積極的に利用することが予測されが、著し

く利用度が低い場合には解析に支障を来す。このことを含めて、診療支援介入については、以下の項目について実現可能性を評価する。

1. かかりつけ医が実際に診療支援介入をどの程度（あるいはコメディカルに指示しているか）の頻度
2. 患者の診療支援介入の受容度
3. コメディカルによる介入の実施可能性
4. 受診中断患者の把握
5. 介入の難易度
6. 受診中断の定義の実現可能性

#### ④ 必要なサンプル数の推定

本試験では、クラスター・ランダム化比較試験を研究方法として採用する予定である。この研究方法は、患者を対象として介入をランダム割り付けする従来のランダム化比較試験と異なり、ランダム化割付の対象は地区医師会である。一方、評価指標の解析は患者もしくはかかりつけ医レベルで行うことになるが、同じかかりつけ医（同一クラスター内）に通院する患者の評価指標は相互に関連がある可能性がある。クラスター・ランダム化比較試験のサンプル数の推定には、クラスター内の関連係数（intraclass correlation）が必要となる。クラスター・ランダム化比較試験については、サンプル数の推定に必要な intraclass correlation はパイロット研究から算出するのが望ましいとされており、この事も本試験前にパイロット研究が必要な理由の一つとして挙げられる。サンプル数の推定には、以下の数値が必要となる。

1. 介入利用者数と介入非利用者数の比率
2. 介入の効果の大きさ（オッズ比もしくはハザード比）

#### ⑤ 本研究で予測されるバイアスの検討

受診促進介入についての問題点は、他の研究プロトコルへの影響である。糖尿病診療達成目標や患者アウトカムについての解析には、フォローアップ終了時に通院しておりデータ収集が可能な患者のみが含まれることになる。患者指導介入群に割り当てられたかかりつけ医に受療中の患者のみを対象となっているが、非介入群と比較すると最終的に通院している患者の中には受診促進介入が有効であったために従来であれば受診中断している患者が含まれている。これらの患者は、比較的コンプライアンスが悪く血糖コントロールも悪いことが予測されるため、療養指導介入群のアウトカムの改善率を実際より低く見積もってしまう可能性がある。しかし、受診中断患者の割合は全体の割合から見れば低いことが予測され、このバイアスの効果の大きさは無視できる可能性もある。パイロット研究ではこの点についての検討も行い、バイアスが予想より大きなものであれば受診促進介入の割付を再検討する必要がある。

⑥ 人材の確保とマネージメントの実施可能性

1. コメディカルの確保

(ア)各地区において、糖尿病患者支援に関する実務的な訓練を受けているコメディカル（看護師、栄養士など）を確保することが可能であるか？

2. コメディカル人材の育成の実現可能性

(ア)介入の標準化

(イ)データ収集の標準化

(ウ)各地区医師会からコメディカルをトレーニングセンターへ派遣

(エ)大規模病院などの糖尿病専門施設での研修

3. コメディカルによる患者支援指導の実現可能性

(ア)栄養指導

(イ)関連各施設受診支援（眼科、糖尿病専門施設）

(ウ)服薬アドヒアランス改善介入

(エ)セルフケア・アドヒアランス改善介入

(オ)かかりつけ医による患者支援指導の利用率

(カ)患者による患者支援指導の利用率

⑦ 介入方法の決定

最終的な研究デザインに最も影響するのは、サンプルサイズと研究の実施可能性である。パイロット研究は、パート2とパート3についての2×2のファクトリアル・デザインを採用し、非介入群コメディカルによる患者指導支援研究、サンプルサイズと研究予算の関係により、以下のシナリオが考えられる。

1. 研究予算に比して、必要な医師会数が非常に大きい場合
2. 介入内容をITによる診療支援＋コメディカルによる患者指導支援とし、無作為割付の単位を参加医師とする。
3. 研究予算に比して、必要な医師会数が比較的大きい場合
4. 介入内容をITによる診療支援＋コメディカルによる患者指導支援とするが、無作為割付の単位は地区医師会をさらに分けたブロックとする。
5. 介入内容をITもしくは診療支援による2×2のファクトリアル・デザインとし、無作為割付の単位を参加医師とする。
6. 必要な医師会数が研究予算の範囲内で行える場合
7. 介入内容をITもしくは診療支援による2×2のファクトリアル・デザインとし、無作為割付の単位を地区医師会とする。

厚生科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）

戦略的アウトカム研究策定に関する研究

分担研究報告書

平成17年3月

2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験

分担研究者	山田信博	筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授
研究協力者	磯 博康	筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授
研究協力者	伊藤貞嘉	東北大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者	春日雅人	神戸大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者	門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科・教授
研究協力者	河盛隆造	順天堂大学医学部・教授
研究協力者	河野茂夫	国立病院機構京都医療センター・医長
研究協力者	斉藤 康	千葉大学大学院医学研究科・教授

研究要旨

糖尿病では血管合併症である動脈硬化性疾患、細小血管合併症（網膜症、腎症、神経障害）を予防し、減少させることが診療の目標である。厚生労働省による糖尿病実態調査によれば、20才以上の成人において糖尿病が強く疑われる人（HbA1c6.1%以上）が740万人、可能性を否定できない予備軍（HbA1c5.6%以上6.1%未満）が880万人であり、計1620万人が将来の血管合併症の予防対象であることが示された。本研究では、すでに2型糖尿病と診断された患者において、生活習慣、血糖、脂質、血圧に対して強化療法を行い、動脈硬化性疾患の発症および細小血管合併症の進展を通常治療群と比較して4年間で30%防止する計画を立案する。

A. 研究目的

糖尿病人口は増大し、合併症の増加も顕著である。検診では多くの糖尿病が一次スクリーニングされているにもかかわらずしばしば放置され、管理不良の糖尿病としてあるいは合併症を発症して再来院することがしばしばである。初診時に正確な糖尿病に対する知識を患者に提供し、診療を適切に継続することが糖尿病の合併症を抑制する確実な第一歩である。最近のADAの勧告では動脈硬化に関しては、糖尿病における重症度はすでに心血管事故を発症している非糖尿病と同等であるとしており、ここには糖尿病全般において軽症という考え方の

入り込む余地はないように思われる。

糖尿病の治療は診療ターゲットとなる血管合併症を如何に抑制するかであり、生活習慣の是正に始まり、血糖、高脂血症、高血圧の管理も含めた集学的治療が求められている。そして有効性、安全性の評価に基づくEBMの確立が望まれる。糖尿病に関するものを含めて、これまでの多くの大規模臨床研究は欧米で行われており、対象患者も白人を中心にしていることが多い。現在の日常臨床においては、生活習慣や素因の異なる日本人に対して海外のエビデンスを活用せざるを得ない状況にあり、日本人固有のEBMに基づく診療体系の確立が望まれ

ている。そこで日本人2型糖尿病患者における血管合併症を抑制するための研究計画を立案することを目的として検討を行った。

## B. 研究方法

対象はHbA1cが7.0%以上の2型糖尿病患者(40歳以上70歳未満)で、収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上、かつ脂質代謝異常(LDLコレステロール値140mg/dl以上あるいは中性脂肪値150mg/dl以上あるいはHDLコレステロール値40mg/dl未満)を有する者とし、患者を強化治療群と通常治療群に無作為割付する。

血圧の目標値は強化治療群では収縮期血圧120 mmHg未満かつ拡張期血圧75mmHg未満とする。通常治療群では収縮期血圧130 mmHg未満かつ拡張期血圧80mmHg未満とする。

脂質の目標値は強化治療群ではLDL100 mg/dl未満とする。通常治療群ではLDL120 mg/dl未満とする。

強化治療群の血糖コントロールの目標は5.8%未満とする。従来治療群では血糖コントロールの目標値はHbA1c6.5%未満とする(試験計画書参照)。

### (倫理面の配慮)

本研究のプロトコールは、各施設の倫理委員会によって承認を受ける。本研究へ参加する患者には、本研究の目的や実施方法について説明がなされ、informed consent を取得する。

## C&D. 研究結果と考察

イベント発生率および必要対象者数の推定を下記の条件で行った。①日本の2型糖尿病患者における心血管事故発症率を12.8/1000人年と仮定する(JDCS参照)。②2型糖尿病患者で高血圧と脂質代謝異常を合併した患者における心血管事故発生の相対リスクを2倍と仮定する(J-LIT参照)。③尿蛋白(一)の糖尿病患者で高血圧と脂質代謝異常を合併した患者におけるアルブミン尿(あるいは蛋白尿)発現率を25.0/1000人年と仮定する(UKPDS33参照)。

強化治療によるイベント発生の低下率を仮定し、上記の設定条件下で糖尿病介入試験

における必要対照症例数について検討を行った。2型糖尿病患者で高血圧と脂質代謝異常を合併した患者を対象に、強化治療群と通常治療群との間で、イベント(心血管事故、アルブミン尿発現)発生率の差を検証するために必要な症例数は、心血管事故で一群あたり708人(40%抑制と仮定)~3133人(20%抑制と仮定)程度、アルブミン尿発現で一群あたり440人(50%抑制と仮定)~1360人(30%抑制と仮定)程度となった。どちらについても4年間で30%抑制するためには、一群あたり1360人が必要症例である。

本計画では上記の推定に基づき、HbA1c 7.0%以上の2型糖尿病患者で、かつ高血圧、脂質代謝異常を合併している患者を対象として、薬物を含む強力介入によって血糖値、血圧、脂質に関してより厳格な目標を目指す治療(強化治療群1500人)が、従来の標準的な外来治療(通常治療群1500人)に比し、糖尿病の血管合併症の発症・進展予防に有効であるか否かを無作為比較試験によって検証する(試験計画書参照)。

## E. 結論

海外ではUKPDSにより薬物療法による糖尿病の血糖コントロールの強化が糖尿病患者の合併症発症リスクを減少させることが示され、血圧コントロールの有効性が示されている。さらにSteno-2 studyでは、比較的少人数の2型糖尿病患者を対象に、行動療法と高血糖および高血圧、脂質代謝異常、微量アルブミン尿に対する薬物療法、心血管疾患既往者に対するアスピリンの投与を行い、平均7.8年間の追跡期間中における心血管疾患発症のリスクを半減させることが報告され、トータルケアの重要性が示された。

しかし、これらは欧米人における成績であり、日本人糖尿病患者について血糖のみならず、血圧、脂質についても厳格にコントロールすることによって血管合併症の発症は予防可能であるか否かについてのエビデンスは現在のところ日本にはない。本試験では、HbA1c7.0%以上の血糖コントロールが不十分な患者で、かつ高血圧、脂質代

謝異常を合併しており血管合併症の進展リスクが上昇していると考えられる患者を対象として、食習慣・運動習慣・禁煙などの生活習慣への介入を行った上で、血圧、脂質コントロールの介入を強力に行い、血糖コントロールへも厳格な目標を達成することを目指した治療が血管合併症の進展予防に有効であるか否か、通常治療群を対照とする無作為化比較試験によって検証する。本試験によって、糖尿病血管合併症の進展を強力介入によって抑制するという仮説が検証されれば、今後の糖尿病対策を策定する上で極めて重要な基礎となる成果をあげると期待される。

**F. 健康危険情報**

該当事項なし

**G. 研究発表**

該当事項なし

**H. 知的財産権の出願、登録状況**

該当事項なし

## 資料 3

### 2 型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験 研究計画書

厚生労働科学研究費補助金（厚生労働科学特別研究事業）  
「戦略的アウトカム研究策定に関する研究」班  
（主任研究者：黒川 清）

#### 研究企画委員会（プロトコール作成委員会）委員

山田信博	筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授	（委員長）
磯 博康	筑波大学大学院人間総合科学研究科・教授	
伊藤貞嘉	東北大学大学院医学系研究科・教授	
春日雅人	神戸大学大学院医学系研究科・教授	
門脇 孝	東京大学大学院医学系研究科・教授	
河盛隆造	順天堂大学医学部・教授	
河野茂夫	国立病院機構京都医療センター・医長	
斉藤 康	千葉大学大学院医学研究科・教授	

## 試験概要

- 2型糖尿病患者を対象に、血糖値、血圧、脂質に対する厳格な治療により糖尿病の血管合併症の発症・進展を抑制する
- 対象はHbA1cが7.0%以上の2型糖尿病患者（40歳以上70歳未満）で収縮期血圧140mmHg以上あるいは拡張期血圧90mmHg以上、かつ脂質代謝異常（LDLコレステロール値140mg/dl以上あるいは中性脂肪値150mg/dl以上あるいはHDLコレステロール値40mg/dl未満）である者
- 患者を強化療法群と従来治療群に無作為割付
- 血圧の目標値は強化療法群では収縮期血圧120 mmHg未満かつ拡張期血圧75mmHg未満とする。強化療法群ではアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬、ACE阻害薬から開始し、目標に達しない場合には、長時間作用型カルシウム拮抗薬、さらに降圧利尿薬を順次使い、 $\beta$ 遮断薬、 $\alpha$ 遮断薬を必要に応じて適宜増量あるいは併用する。従来治療群では各種降圧薬を最小量から開始し、必要に応じて適宜増量あるいは他の薬剤を併用する。
- 脂質の目標値は強化療法群ではLDL100 mg/dl未満とする。目標に達していない場合にはストロングスタチン薬の使用を開始する。必要に応じて適宜増量あるいは他の薬剤を適宜併用する。従来治療群では、ストロングスタチン薬以外の薬剤を最小量から開始し、必要に応じて適宜増量あるいは他の薬剤を併用する。
- 強化療法群の血糖コントロールの目標は5.8%未満とする。 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬から開始し、目標に達しない場合チアゾリジン薬、ビグアナイド薬、グリニド薬、SU薬を投与開始し、適宜増量ないし薬剤の変更をする。これらの治療によっても目標HbA1cを達成しない者にたいしては、更にチアゾリジン薬、ビグアナイド薬、グリニド薬、SU薬あるいはインスリンのなかから1剤ないし2剤を追加投与し、併用療法を行う。薬物療法が開始された後もHbA1cが5.8%未満にならないものについて再度管理栄養士の指導を1回につき30分以上、年に3回の指導を行う。

## 2型糖尿病の血管合併症抑制のための介入試験

### 1. 目的

本試験は、2型糖尿病患者を対象に、薬物を含む強力介入によって血糖値、血圧、脂質に関してより厳格な目標を目指す治療が、従来の外来治療に比し、糖尿病の血管合併症の発症・進展予防に有効であるか否かを無作為化比較試験によって検証する。本試験を「糖尿病の血管合併症抑制のための強力介入試験」と呼ぶ。

なお、本研究は、平成15年7月16日厚生労働大臣通知「臨床研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。

#### {試験計画の検討経緯}

平成14年の糖尿病実態調査（厚生労働省）によると、糖尿病受療者370万人の中で血糖コントロールが良好（HbA1c 6.5%未満）な者は約90万人であり、残りの約280万人は血糖コントロールが不良であると推定された。糖尿病の細小血管症として、例えば腎症による人工透析導入は年間約13,000人に達しており、また、糖尿病による失明は年間約3,500人程度と推定される。わが国の久山町スタディの結果などからは、糖尿病は大血管症（心筋梗塞・脳卒中）の発症を3倍程度に増加させている。また、糖尿病では高血圧や脂質代謝異常が合併することが多く、その場合には大血管症の発症リスクは極めて高くなる。このように、糖尿病の大血管症は寿命の短縮に直結し、細小血管症は生活の質(QOL)の低下を惹起するため、糖尿病に起因する血管合併症は日本人の健康寿命を短縮する最大の要因の一つとなっている。

これまで2型糖尿病の治療に関する代表的な無作為化比較試験であるUKPDSによって薬物療法による糖尿病の血糖コントロールの強化が糖尿病患者の合併症発症リスクを減少させることが示され、血圧コントロールの有効性も示されている。またSTE NO-2スタディでは、血糖値、血圧、脂質のそれぞれを強力に改善する複合的な強化治療が、糖尿病の血管合併症の進展を更に抑制することが示されている。しかし、これらは欧米人における成績である。大血管症、細小血管症の病態や発症頻度は日本人では欧米人とは異なり、欧米の成績をそのまま日本における施策に反映させることには大きな問題があると考えられる。糖尿病患者について血糖のみならず、血圧、脂質についても厳格にコントロールすることによって血管合併症の発症は予防可能であるか否かについてのエビデンスは現在のところ日本にはない。

本試験では、HbA1c7.0%以上の血糖コントロールが不十分な患者で、かつ高血圧、脂質代謝異常を合併しており血管合併症の進展リスクが上昇していると考えられる患者を対象として、食習慣・運動習慣・禁煙などの生活習慣への介入を行った上で、血圧、脂質コントロールの介入を強力に行い、血糖コントロールへも厳格な目標を達成することを目指した治療が血管合併症の進展予防に有効であるか否か、通常治療群を対照とする無作為化比較試験によって検証する。本試験によって、糖尿病血

管合併症の進展を強力介入によって抑制するという仮説が検証されれば、今後の糖尿病対策を策定する上で極めて重要な基礎となる成果をあげると期待される。

## 2. 対象

### 選択基準

HbA1cが7.0%以上の2型糖尿病患者で血圧、脂質値が下記のいずれの基準も満たす者  
収縮期血圧140mmHgあるいは拡張期血圧90mmHg以上である者

脂質代謝異常（LDLコレステロール値140mg/dl以上あるいは中性脂肪値150mg/dl以上あるいはHDLコレステロール値40mg/dl未満）である者

40歳以上70歳未満の者

外来に定期的に通院中か通院可能な者

試験実施期間終了（2009年9月末）までの介入について書面による同意が得られた者

### 除外基準

- 日本糖尿病学会<sup>1)</sup>の分類に基づく1型糖尿病、その他の特定の機序・疾患による糖尿病、妊娠糖尿病
- 重症ケトーシス、糖尿病昏睡
- 心筋梗塞・狭心症・脳卒中・閉塞性動脈硬化症の既往があるか、これらを治療中の者
- 増殖網膜症以上の網膜症・ⅢB期以上の糖尿病腎症のある者
- 重症感染症
- 手術前後
- 重篤な外傷
- 重篤な肝機能障害（GOTまたはGPTが100U以上）または腎機能障害（クレアチニンが男性1.3mg/dl以上、女性1.2mg/dl以上）の者
- 心不全または心不全の既往のある者
- 血清カリウム値が5mEq/l以上のある者
- 妊娠や妊娠の可能性のある者
- アルコールや薬物依存症の者
- 薬物アレルギーの既往がある者
- 家族性高脂血症の者

## 3. 患者への説明と同意

### (1) 同意の取得

倫理審査委員会で承認の得られた同意説明文書を患者に渡し、文書および口頭による十分な説明をおこなって患者の自由意志による同意を文書で得る。同意後の撤回についても可能な旨説明を行う。患者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や

安全性等の情報が得られたときや、患者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われるときには速やかに患者に情報提供し、試験に参加を継続するか否かについて患者の意思を確認するとともに、事前に治験審査委員会の承認を得て同意説明文書などの改定を行い、患者の再同意を得る。同意のための説明については主治医より本研究についての説明したあと、専門の説明担当者から詳細な説明をうけるものとする。説明担当者には看護師、臨床検査技師ないし糖尿病療養指導士を予定している。担当医師は、試験の実施に際し、患者に説明文書を渡した上で、試験に関する下記の内容を口頭で詳しく説明する。

- この臨床試験は、通常の方法によって治療されている糖尿病について、より強力な生活習慣指導及び薬物療法によって血圧コントロール、脂質コントロール、血糖コントロールを改善することによって糖尿病血管合併症の進展が抑制されるかどうかを検討することが目的であること。
- 治療が強化されるか通常の治療法のままのいずれの群になるかは無作為に決められること。
- 糖尿病の薬物治療には、この試験で用いる薬剤以外にもあること。
- この臨床試験で行う治療は2009年9月末までの予定であること。
- この臨床試験への参加は自由で、参加しなくても不利益を受けないこと。参加しない場合には通常の治療が受けられること。
- この臨床試験に参加した場合でも、いつでも止められること。
- 治療開始からこの臨床試験は終了する予定の2009年9月末までは、治療を中止した場合でも、糖尿病にかかわる調査が依頼されていること。
- 健康被害が発生した場合の医療機関の連絡先が知らされていること、および健康被害に対して必要な治療が健康保険でなされること。
- この臨床試験は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施されること。
- 同意文書の原本は担当医師が保管し、写しのひとつは患者さんに、別の写しはデータセンターに送付されて保管・管理されること。
- プライバシーや医療記録は確実に守秘されること。
- 本研究は倫理委員会により審査、承認されたものであること。

患者がこれらの試験の内容をよく理解したことを確認した上で、試験への参加を依頼する。患者本人が自由意思により同意した場合には、説明文書最終頁に添付した3枚複写式の同意文書に自著による署名をとり、記録に残す。写し1部は患者に手わたし、もう一部はデータセンター宛の封筒に入れて封印の上、送付する。

## (2)同意取得時期

患者が選択基準に適合するかを確認するための3ヶ月間の食事療法・運動療法の実施の前の仮登録時とする。

### (3) 同意文書の管理・保管

同意文書は原本1部および写し2部を作成し、原本は担当医師が、写しは患者およびデータセンターの担当者がそれぞれ保管・管理する。

## 4. 試験デザイン

### (1) 試験方法・目標症例数

本研究は非盲検で、従来の治療法を対照とし強化療法群との差を2群間で検討する無作為化比較試験である。各施設は50-100症例を登録し、両群の症例数が同等となるようにする。試験施設については全国公募し基準を満たした50施設において被験者を募り、全体で、従来治療群・強化療法群それぞれ1500例を登録する。ランダム化に際して、両群における男女比は1:1、年齢、BMIおよびHbA1cは同等となるようにする。

### (2) 登録

被験者の登録・割付けは以下の手順に従って中央登録方式で行う。

- ・ 担当医師は、対象候補患者が選択基準に適合しかつ除外基準に抵触しないことを確認し、データセンターにCRF (Case Report Form: 症例報告書) を使用して仮登録する。なお、同意文書の写しを配布済みのデータセンター宛封筒に入れ封印の上、データセンターに送付する。
- ・ データセンターでは、担当医師からの情報に基づいて対象候補患者の試験適格性を確認し、直ちに仮登録票を担当医師へ返信する。なお、仮登録できない場合には、その旨を担当医師に連絡する。
- ・ データセンターでは、従来治療群・強化療法群への無作為割付けを行い、割付けられた番号を含む本登録票を担当医師へ送信する。なお、登録できない場合には、その旨を担当医師に連絡する。
- ・ 実施施設は、割付に従って治療を開始する。この際、いかなる事情があっても割付けられた治療を変更してはならない。

### (3) 試験期間

各被験者の試験期間は、割付から2009年9月末までとする。

担当医師は、試験期間中は割付けにしたがって、プロトコールに従った生活習慣指導ならびに薬物療法による強化療法ないし通常の治療を行う。

### (4) 生活習慣に対する介入

●減量：従来治療群ではBMI24未満を目標に、強化療法群ではBMI22を目標に減量することを指導する。強化療法群では3ヶ月後に目標を達成しない者については再度管理栄養士の指導を1回につき30分以上、年に4回の指導を行う。

●食事療法：食事指導は日本糖尿病学会編「糖尿病食事療法のための食品交換表(第6版)」12)を使用して行う。総エネルギーについて従来治療群では糖尿病治療ガイド13)に従って治療を行い、強化療法群では3ヶ月の厳格なエネルギー指示 (BM

I25以上の肥満者に対しては標準体重あたり25kcal、BMI25未満の者に対しては標準体重あたり27kcal；この計算値を四捨五入し100kcal単位とする）とする。脂肪摂取の総エネルギーに占める比率を20～25%にする、摂取割合への注意および、一日食塩摂取量6g以下の塩分制限とコレステロール制限(300mg/日)を本人に直接指導を行い食事指導を遵守させることとする。間食および夜食の禁止、禁酒の徹底を行う。また、糖尿病性腎症を有する者については糖尿病治療ガイドに従って蛋白制限食を行う(14)。

●運動療法：

従来治療群では糖尿病治療ガイド(13)に従って1回15ないし30分の歩行を1日2回行う。強化療法群では、登録時にエネルギーカウンタを支給し、毎日の運動量を記録してもらい、外来受診時に患者の運動量を把握できるようにして、外来主治医あるいは看護師等による運動習慣の指導に役立てる。

●禁煙：

強化療法群では禁煙を指導し、禁煙の徹底を行う。喫煙状況についても記録する。

(5) 血圧に対する介入

血圧測定は朝食、服薬前とする。

血圧の目標値は強化介入群では収縮期血圧120 mmHgかつ拡張期血圧75 mmHg未満とする。

目標に達していない場合、強化療法群では塩分制限（一日食塩摂取量6 g以下）と同時に直ちに降圧薬の使用を開始する。薬剤の使用に関しては、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、ACE阻害薬の常用量から開始し、目標に達しない場合には、順次、1. ARB、ACEIの増量、2. 長時間作用型カルシウム拮抗薬を最小量から併用開始し、常用量まで増量、3. 少量の利尿薬、4. ACEIあるいはARBの追加併用、それでも目標に達しない場合には5.  $\beta$ 遮断薬あるいは $\alpha$ 遮断薬を併用する。従来治療群では各種降圧薬を最小量から開始し、必要に応じて適宜増量あるいは他の薬剤を併用する。従来治療群では血圧の目標値は収縮期血圧130 mmHgかつ拡張期血圧80 mmHg未満とする。

(6) 脂質に対する介入

LDLコレステロールの目標値は強力介入群では100 mg/dl未満とする。目標に達していない場合にはストロングスタチン薬(ピタバスタチンあるいはアトロバスタチン)薬の使用を開始する。薬剤の使用に関しては、ストロングスタチン薬の常用量より開始し、目標値に達しない場合は各々適宜増量する。さらに目標値に達しない場合は他の薬剤を適宜併用する。

従来治療群では、ストロングスタチン薬以外の薬剤を最小量から開始し、必要に応じて適宜増量あるいは他の薬剤(ストロングスタチン薬を含まない)を併用する。LDLコレステロールの目標値は120 mg/dl未満とする。